

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE

Spondylarthrites : quoi de neuf ?



→ T. SCHAEFFERBEKE
Service de Rhumatologie,
Hôpital Pellegrin, CHU,
Université Bordeaux Segalen,
BORDEAUX.

Q uoi de neuf dans le domaine des... comment dire ? Le terme de spondylarthropathie n'a plus le vent en poupe : il ne situe pas clairement ce groupe d'affections au rang des maladies inflammatoires. Spondylarthrite paraîtrait naturel, mais le terme est jugé trop proche de celui de spondylarthrite ankylosante (SA), faisant craindre une confusion et une restriction du concept à la seule forme axiale des spondylarthr... opathies. Il nous est donc proposé de parler de "spondyloarthrites", terme plus proche de la terminologie internationale de "spondyloarthritis", et de conserver le terme de spondylarthrite pour désigner la SA [1]... Mais l'association de ces deux voyelles sonne

assez mal en français. Elle satisfera peut-être nos amis basques, du côté de la Bidassoa.

Heureusement, l'actualité 2012 des "spondyloarthrites" ne se limite pas à la sémantique. Beaucoup de physiopathologie et d'imagerie, et toujours peu de nouveautés thérapeutiques, mais quelques espoirs se dessinent... pour 2013 ou 2014 ?

Physiopathologie

1. Génétique des spondyloarthrites : association à des polymorphismes de l'IL-1

Une association entre certains polymorphismes des gènes de la famille de l'IL-1 et la SA a été mise en évidence il y a quelques années dans différentes populations. L'équipe de Maxime Bréban a montré une association entre un polymorphisme de l'IL-1A et l'ensemble des spondyloarthrites, mais également l'association plus spécifique d'un autre polymorphisme de l'IL-1A et de la SA, et entre un polymorphisme de l'IL-1F et les spondyloarthrites sans atteinte axiale [2]. Outre l'intérêt de montrer une association phénotypique de certains marqueurs génétiques, cette étude a également l'intérêt de fournir un argument supplémentaire pour rattacher les spondyloarthrites au groupe des maladies auto-inflammatoires polygéniques, compte tenu du rôle central de l'IL-1 dans ces pathologies.

2. Tabac et spondyloarthrites

L'effet nocif du tabac est désormais admis dans la polyarthrite rhumatoïde, certains travaux ayant montré un lien entre exposition au tabac, citrullination de peptides endogènes au niveau de l'épithélium respiratoire et présence d'anticorps anti-peptides citrullinés. Mais les effets pro-inflammatoires du tabac vont bien au-delà de la citrullination, comme le montrent les liens entre tabac et athérogenèse, entre tabac et psoriasis ou entre tabac et maladie de Crohn.

>>> Si des liens avaient déjà été discutés entre tabac et rhumatisme psoriasique, il a pour la première fois été montré en 2012, sur les 647 patients de la cohorte DESIR, une association entre tabagisme, précocité du début de la spondylarthrite, plus grande activité clinique, retentissement fonctionnel plus sévère, plus grande fréquence des lésions inflammatoires en IRM au rachis et aux sacro-iliaques et plus grande sévérité de l'atteinte structurale jugée sur le score mSASSS [3]. Il est intéressant de noter que 37 % des patients de DESIR sont fumeurs, chiffre supérieur à la prévalence estimée inférieure 30 % dans la population française.

>>> Nos collègues berlinois ont analysé l'impact du tabagisme sur la progression radiologique de la SA dans la cohorte GESPIC (*GERman SPondyloarthritis Inception Cohort*) [4]. Cette cohorte comprend 160 patients, 88 ayant une SA selon les critères de New York, et 64 une

SA non radiologique répondant aux critères de l'ESSG. En analyse multivariée, ces auteurs montrent que le paramètre le plus fortement associé au risque de progression radiologique est très logiquement la présence de syndesmophytes à l'entrée dans l'étude, et que les deux autres paramètres associés de façon indépendante au risque de progression structurale sont l'inflammation sérique (taux de CRP moyen observé sur deux ans) et le statut de fumeur actif. Le sexe n'apparaît pas statistiquement associé au risque de progression radiologique à deux ans. Une matrice d'estimation du risque de progression radiologique a été construite à partir de ce travail, incluant le tabagisme (**fig. 1**).

Le tabagisme a donc un effet péjoratif sur les principaux critères cliniques et structuraux de la spondylarthrite ankylosante. Tout concourt bien sûr à conseiller à nos malades un sevrage tabagique. Il reste cependant à démontrer qu'à l'instar du Crohn, où l'arrêt du tabagisme améliore les lésions inflammatoires du tube digestif, le sevrage tabagique peut avoir un effet bénéfique sur l'évolution du rhumatisme inflammatoire [5].

Syndesmophytes présents	40 % n = 6	55 % n = 11	CRP élevée
	19 % n = 16	33 % n = 15	CRP normale
Syndesmophytes absents	7 % n = 31	20 % n = 15	CRP élevée
	4 % n = 71	13 % n = 45	CRP normale
Non fumeurs		Fumeurs	
Taux de progression			
■ < 10 %		■ 11-25 %	
■ 26-50 %		■ > 50 %	

FIG. 1 : Matrice de prédiction de la progression radiologique dans la SA.

3. Lymphocytes résidents de l'enthèse, IL-17 et stress de l'enthèse

Il est admis que l'enthèse, jonction entre tendon, ligaments et os, est la cible anatomique privilégiée de la SA. Mais le mécanisme par lequel la réaction inflammatoire est initiée au sein de l'enthèse demeure parfaitement mystérieux. Parmi les éléments physiopathologiques les plus discutés ces dernières années figurent la voie Th17 et la synthèse de l'IL-17. Des polymorphismes du récepteur de l'IL-23, la cytokine principalement impliquée dans l'activation de la voie Th17 sont un trait commun de la génétique de la spondylarthrite, de la maladie de Crohn et du psoriasis. Mais il n'est pas certain que le lymphocyte Th17 soit la principale cellule productrice d'IL-17, et l'on comprend mal pourquoi un lymphocyte Th17 viendrait spécifiquement se gîter dans l'enthèse. D'autres cellules peuvent sécréter de l'IL-17, tels le mastocyte et les lymphocytes $T\gamma\delta$, cellules sentinelles résidant dans les tissus périphériques [6].

Sherlock *et al.* ont identifié une nouvelle cellule résidente de l'enthèse : un lymphocyte T double négatif, qui n'exprime ni le CD4 ni le CD8, possède un récepteur à l'IL-23, et produit, en

réponse à une stimulation par l'IL-23, le facteur de transcription ROR- γt qui induit la synthèse d'IL-17 [7]. Les lymphocytes T doubles négatifs, qui l'expriment ni CD4 ni CD8 (respectivement associés aux récepteurs des molécules HLA de classe II et de classe I), sont des lymphocytes résidents dans les tissus périphériques qui auraient un rôle majeur dans l'orientation du système immunitaire, soit vers la régulation et la tolérance, soit vers l'activation de la réponse inflammatoire et immunitaire [8]. Ces lymphocytes joueraient un rôle de gardien de l'intégrité tissulaire, et déclencheraient une réaction inflammatoire locale en réponse à divers stimuli pathologiques. Ils ont été identifiés au niveau de multiples tissus : poumon, intestin ou muqueuse génitale, tissus qui représentent une interface avec l'extérieur. Au niveau d'une enthèse, ces lymphocytes pourraient répondre à des stimuli tels qu'un stress mécanique, déclenchant via la synthèse d'IL-23 une réaction inflammatoire locale et activant un remodelage osseux (**fig. 2**). Il s'agit véritablement d'une découverte majeure, susceptible d'expliquer l'importance de l'IL-17 indépendamment d'une réponse immunitaire spécifique [9].

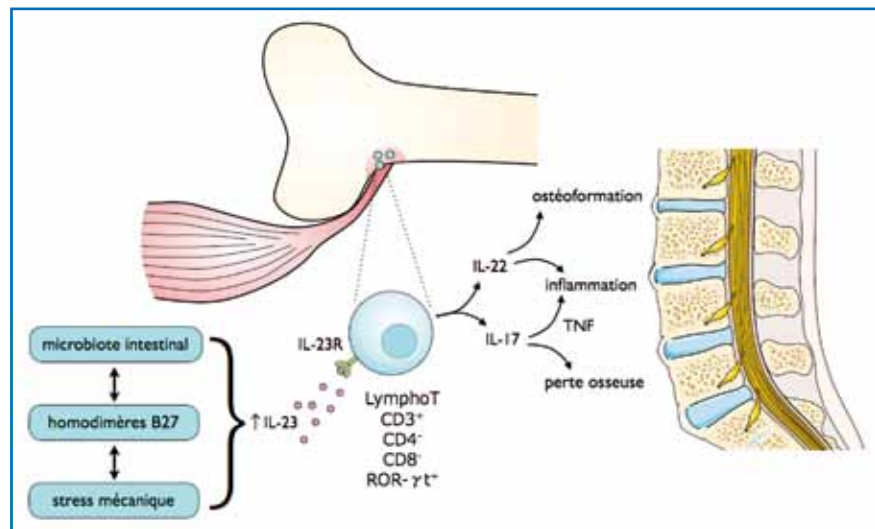


FIG. 2 : Rôle potentiel de lymphocytes T doubles négatifs dans la physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante.

SPONDYLARTHROSES

L'atteinte structurale de la SA

1. Le concept de spondylarthrite non radiographique

Existe-t-il des SA sans atteinte radiologique ? Cette question paraît triviale : avant qu'il y ait des syndesmophytes, il n'y en avait bien entendu pas... Il est donc évident que des spondylarthrites préradiographiques existent, notamment les SA débutantes. Mais il est également certain que certaines SA ne constituent jamais de lésions radiologiques.

Ce concept de spondylarthrite non radiographique fait l'objet d'un éditorial de Daniel Wendling à paraître dans la *Revue du Rhumatisme* et disponible en ligne [10]. Différentes études de cohorte montrent qu'il n'existe pas de différence formelle entre forme radiologique et non radiologique de SA concernant la prévalence d'HLA-B27, la fréquence et l'intensité des rachialgies inflammatoires, la prévalence des arthrites périphériques, des enthésites ou des uvéites. En ce qui concerne la réponse aux anti-TNF, des études menées avec différents anti-TNF montrent de façon assez homogène que les taux de bonne réponse semblent plus élevés dans ces populations non radiologiques que dans les SA répondant aux critères de New York. Peut-on parler pour autant de fenêtre d'opportunité thérapeutique, comme pour la polyarthrite rhumatoïde ? Il faudrait pour cela démontrer qu'un traitement précoce prévient tout ou partie de l'évolution structurale chez les patients "pré-radiologiques"... Nous n'en sommes pas encore là. Cependant, il reste un danger évident à envisager en traitement par biothérapie chez les SA non radiologiques : celui de prescrire un traitement onéreux et non dénué de risque à des patients certes douloureux mais qui n'ont pas de SA. N'oublions pas qu'HLA-B27 ne prémunit pas nos patients du risque de fibromyalgie.

2. Où les syndesmophytes sont-ils le plus souvent observés et dans quelle direction progressent-ils ?

Cent trente-deux patients de la cohorte OASIS pour lesquels des radiographies du rachis cervical et du rachis lombaire étaient disponibles à l'entrée à 2 ans et 4 ans ont été inclus dans cette étude [11]. Les patients de cette cohorte étaient majoritairement des hommes (71 %), d'âge moyen 44 ± 12 ans, 80 % d'entre eux étaient porteurs du groupe HLA-B27, leurs symptômes évoluaient depuis 21 ± 12 ans en moyenne, et la durée d'évolution depuis le diagnostic était de 12 ± 9 ans.

Les syndesmophytes étaient plus fréquemment observés au rachis cervical qu'au rachis lombaire, tandis que les ponts syndesmophytiques étaient plus fréquents au rachis lombaire. La prévalence des syndesmophytes et des ponts syndesmophytiques augmentait avec la durée de la maladie, sans différence selon l'étage vertébral. Aucun ordre d'apparition des lésions structurales et aucun site de prédilection des lésions n'ont pu être mis en évidence. Le message à retenir, pour le praticien, est que la surveillance radiologique d'une SA doit impérativement comporter des radiographies du rachis lombaire et du rachis cervical de profil, on ne peut se contenter du rachis lombaire.

3. L'inflammation et le développement d'une ankylose sont-ils deux phénomènes indépendants ?

Cette question est toujours largement discutée, et a fait l'objet d'un passionnant débat rapporté dans la revue *Arthritis and Rheumatism* [12]. L'idée généralement admise est que la lésion rachidienne initiale est inflammatoire, et que c'est l'inflammation, qui génère un processus de formation osseuse, qui conduit au développement secondaire d'un syndesmophyte ou d'un pont osseux. Une autre hypothèse pourrait

être la simultanéité des deux processus, un événement déclenchant identique aboutirait à l'inflammation et à l'activation de cellules progénitrices osseuses, déclenchant une ossification endochondrale et le développement d'un syndesmophyte.

La controverse est apparue avec les premières études IRM menées dans la SA, semblant montrer un découplage entre les deux processus, certains syndesmophytes apparaissant au niveau d'angles vertébraux où aucune lésion inflammatoire n'avait été visualisée. L'idée d'un découplage semble également être renforcée par l'absence d'efficacité structurale des anti-TNF dans les essais cliniques, alors même que ces agents sont susceptibles d'éteindre les lésions inflammatoires observées en IRM, bien que ces études soient très imparfaites : durée d'observation courte, limitée à deux ans, et comparaison à une cohorte historique.

Il ne s'agit pas d'un débat ésotérique sur le sexe des anges : l'idée d'une filiation entre inflammation et ostéoformation laisse espérer des possibilités de prévention de la progression structurale avec des agents anti-inflammatoires, ce que compromettrait totalement l'idée d'un découplage des deux phénomènes. Les défenseurs du découplage insistent sur le fait que les cytokines pro-inflammatoires, tel le TNF, induisent une résorption osseuse et non une ostéoformation, ce dont témoigne la perte osseuse observée dans la SA notamment dans les périodes les plus inflammatoires. Les phénomènes d'ossification s'observent essentiellement en région sous-périostée, et pourraient obéir à des phénomènes anaboliques distincts de l'inflammation, comme la prostaglandine E2, expliquant l'effet protecteur des AINS.

Les contradicteurs rappelleront cependant que les AINS sont des anti-inflammatoires... Une analyse post-hoc de la fameuse étude de Maxime Dougados sur

le traitement AINS continu versus discontinu montre d'ailleurs que la prévention structurale des AINS administrés de façon continue n'est significativement observée que chez les patients ayant une CRP élevée!

Des modèles animaux vont néanmoins dans le sens d'un découplage, comme la souris DBA/1, dont les arthrites, malgré le caractère très pauvrement inflammatoire, se compliquent d'une production massive d'éperons osseux dans les zones où s'exerce un stress mécanique important.

Une lecture attentive des données issues de ces modèles animaux plaide en réalité pour une troisième hypothèse, celle d'une ostéoformation apparaissant après résolution de l'inflammation. Les modèles pour lesquels l'inflammation articulaire est persistante n'évoluent pas vers l'ostéoformation; chez la souris DBA/1, l'inflammation articulaire est un processus aigu, qui évolue spontanément vers la résolution, et la production osseuse n'apparaît qu'après résolution de l'inflammation.

En résumé, la formation des syndesmophytes semble être la conséquence d'une réponse des cellules mésenchymateuses osseuses ou sous-périostées favorisée par un stress physique et survenant après résolution d'un phénomène inflammatoire et non déclenchée par l'inflammation elle-même. Une cicatrice hypertrophique, en quelque sorte, favorisée par des phénomènes physiques de traction. Cette dernière hypothèse expliquerait parfaitement les résultats décevants des anti-TNF à court terme.

Une nouvelle illustration du découplage entre inflammation et ostéoformation a été rapportée par Désirée van der Heijde *et al.* L'analyse rétrospective des données radiologiques et IRM dans l'étude ASSERT a évalué l'impact de l'infliximab dans la SA. Dans cette étude, une IRM avait été effectuée à l'inclusion, et un bilan radiologique à l'inclusion

et à deux ans de traitement. Ce travail montre que l'inflammation d'un angle vertébral en IRM à l'inclusion n'accroît que très modérément la probabilité de survenue d'un syndesmophyte à deux ans, et que la progression d'un syndesmophyte déjà présent à l'inclusion est totalement dissociée de l'activité inflammatoire en IRM [13].

4. L'inflammation rachidienne en IRM semble dissociée de l'activité clinique perçue par le patient

Les auteurs berlinois ont évalué 100 patients consécutifs atteints de spondyloarthropathie axiale. L'étude comprenait une évaluation du BASDAI et une IRM rachidienne [14]. Quarante-quatre patients présentaient une spondyloarthropathie axiale non radiologique (ça va être dur de s'habituer à cette nouvelle terminologie...), et 56 une SA "classique", avec lésions radiologiques. Les patients ont été stratifiés selon le BASDAI supérieur ou inférieur à 4. Aucune corrélation n'a été observée entre l'intensité de l'activité de la maladie et l'importance des lésions inflammatoires IRM. Faut-il donc admettre le seuil de BASDAI supérieur à 4 pour initier un traitement anti-TNF? Probablement oui, si l'on admet que les anti-TNF ont une importante efficacité symptomatique mais pas d'effet structural démontré... Qu'en sera-t-il le jour où nous disposerons de traitements ayant un réel impact structural?

Les traitements des spondyloarthropathies

1. Peut-on arrêter les anti-TNF chez un patient SA en rémission sous anti-TNF?

L'objectif de l'étude conduite par Song *et al.* était d'évaluer la fréquence et la durée de la rémission sans traitement dans la SA, et d'évaluer l'efficacité de la réadministration du traitement en cas de reprise d'activité de la maladie [15].

Cette étude a inclus tous les patients en rémission à la fin de l'étude ESTHER, qui comparait l'étanercept à la salazopyrine, et qui concernait des patients atteints de "spondyloarthrite axiale" récente, évoluant depuis moins de 5 ans, et présentant des lésions inflammatoires actives en IRM. Les patients ont été suivis un an après l'arrêt du traitement.

Sur les 40 patients initialement traités par étanercept, 13 (33 %) étaient en rémission à la fin de l'étude ESTHER (S48), contre 4 (11 %) des patients initialement traités par salazopyrine. Un an plus tard, 1 patient sur 4 est toujours en rémission sans traitement quel que soit le traitement d'origine (3/13 dans le groupe étanercept, 1/4 dans le groupe salazopyrine). 3 patients sur 4 ont rechuté durant l'année de suivi. Il est important de noter que, dans 65 % des cas, la reprise de l'étanercept s'est traduite par une restauration rapide de l'état de rémission (tous les patients étaient mis sous étanercept en cas de rechute).

2. Le méthotrexate est-il efficace dans le rhumatisme psoriasique?

Nous utilisons tous le méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique, malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité en l'absence d'essai clinique bien conduit. Voilà qu'arrive un nouvel essai clinique, qui semble répondre aux critères actuels et qui conclut à nouveau à l'absence de supériorité du méthotrexate face au placebo [16]! Cette étude a déjà fait énormément discuter [17, 18].

L'essai MIPA a inclus 221 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif qui ont été randomisés en deux groupes, 109 patients ont reçu du méthotrexate à la posologie de 15 mg/semaine, et 122 un placebo. Le critère d'évaluation principale était l'évolution du PsARC à 6 mois. Aucun bénéfice du méthotrexate n'a été observé, ni sur le critère PsARC, ni sur l'ACR20; sur le DAS28 par contre, le nombre d'articulations douloureuses ou gonflées observées, la VS, la CRP, le

SPONDYLARTHRIITES

HAQ ou l'EVA douleur... un désastre. Il convient cependant de souligner le nombre très important de limitations de cette étude: 44 patients perdus de vue (soit près d'un patient sur cinq), 36 arrêts prématurés du traitement, des critères d'inclusion très discutables comprenant par exemple une seule articulation gonflée (alors que la réduction du nombre d'articulations gonflées est un élément important des principaux critères d'évaluation). Enfin, plus de 5 années ont été nécessaires à 22 centres pour inclure ces 221 patients.

Nous concluons, avec Maxime Dougados, qu'il est grand temps de réaliser une véritable étude sur l'efficacité du méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique [17].

3. Les anticorps anti-IL-17: première alternative crédible aux anti-TNF dans la SA ?

Depuis plusieurs années, nous constatons que les différentes biothérapies développées avec succès dans la polyarthrite rhumatoïde (rituximab, abatacept, tocilizumab) échouent à démontrer une quelconque efficacité dans la spondylarthrite.

Les quelques données préliminaires dont nous disposons concernant le secukinumab, un anticorps anti-IL-17, paraissent cette fois beaucoup plus prometteuses [19-21]. Ce produit semble particulièrement efficace dans le psoriasis, dans la spondylarthrite, mais paradoxalement inefficace, voire délétère, dans la maladie de Crohn, pourtant trois maladies aux bases physiopathologiques très voisines et pour lesquelles la voie Th17 et l'IL-17 semblent constituer une cible de première importance... Nous attendons avec impatience les résultats des études de phase III en cours.

Bibliographie

1. CLAUDEPIERRE P, WENDLING D, BREBAN M *et al.* Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What's in a name? *Joint Bone Spine*, 2012; 26: 1-2.
2. MONNET D, KADI A, IZAC B *et al.* Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 885-890.
3. CHUNG HY, MACHADO P, VAN DER HEIJDE D *et al.* Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 809-816.
4. PODDUBNY D, HAIBEL H, LISTING J *et al.* Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1388-1398.
5. BRAUN J, SIEPER J, ZINK A. The risks of smoking in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 791-792.
6. CUA DJ, TATO CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010; 10: 479-489.
7. SHERLOCK JP, JOYCE-SHAikh B, TURNER SP *et al.* IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t + CD3 + CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*, 2012; 18: 1069-1076.
8. D'ACQUISTO F, CROMPTON T. CD3 + CD4-CD8- (double negative) T cells: Saviours or villains of the immune response? *Biochemical Pharmacol*, 2011; 82: 333-340.
9. LORIES RJ, MCINNES IB. Primed for inflammation: enthesal resident T cells. *Nat Med*, 2012; 18: 1018-1019.
10. WENDLING D, PRATI C, CLAUDEPIERRE P *et al.* Spondylarthrites non radiographiques: concept théorique ou entité concrète? *Revue du Rhumatisme*, 2012. (In Press)
11. VAN TUBERGEN A, VAN DER HEIJDE D, DOUGADOS M *et al.* Are syndesmophytes most prevalent in the lumbar or in the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis and do they develop in a specific direction? *Rheumatology* (Oxford), 2012; 51: 1432-1439.
12. MAKSYMOWYCH WP, ELEWAT D, SCHETT G. Motion for debate: The development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1713-1719.
13. VAN DER HEIJDE D, MACHADO P, BRAUN J *et al.* MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 369-373.
14. KILTZ U, BARALIAKOS X, KARAKOSTAS P *et al.* The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1207-1211.
15. SONG IH, ALTHOFF CE, HAIBEL H *et al.* Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 1212-1215.
16. KINGSLEY GH, KOWALCZYK A, TAYLOR H *et al.* A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology* (Oxford). *Br Soc Rheumatology*, 2012; 51: 1368-1377.
17. DOUGADOS M. Methotrexate in peripheral spondyloarthritis including psoriatic arthritis: a need for further evaluation. *Rheumatology*, 2012; 51: 1343-1344.
18. MEASE P. Spondyloarthritis: Is methotrexate effective in psoriatic arthritis? *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8: 251-252.
19. KILTZ U, HELDMANN F, BARALIAKOS X *et al.* Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Current opinion in rheumatology*, 2012; 24: 252-260.
20. SIEPER J. Developments in therapies for spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8: 280-287.
21. TOUSSIROT E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012; 11: 159-168.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.